

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 144 894
A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 84114304.3

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 H 15/04**
C 07 H 13/12, C 07 H 13/06
A 61 K 31/70

(22) Anmeldetag: 27.11.84

(30) Priorität: 07.12.83 DE 3344256

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
19.06.85 Patentblatt 85/25

(84) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI

(71) Anmelder: BAYER AG
Konzernverwaltung RP Patentabteilung
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Krüger, Bernd-Wieland, Dr.
Sillerstrasse 49
D-5600 Wuppertal 11(DE)

(72) Erfinder: Lockhoff, Oswald, Dr.
Morgengraben 14
D-5000 Köln 80(DE)

(72) Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr.
Pahkestrasse 75
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(72) Erfinder: Opitz, Hans-Georg, Dr. c/o Miles Lab. Inc.
2200 Powell Street P.O. Box 8817
Emeryville California 94662(US)

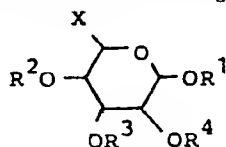
(72) Erfinder: Schaller, Klaus, Dr.
Am Sonnenschein 38
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(72) Erfinder: Stünkel, Klaus Georg, Dr.
Am Eckbusch 55
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(72) Erfinder: Zeiler, Hans-Joachim, Dr.
Elsbecker Strasse 46
D-5620 Velbert 15(DE)

(54) Pharmazeutische Verwendung von substituierten O-Acyl-glycosiden.

(57) Die Erfindung betrifft die pharmazeutische Verwendung von O-Acylglykosiden der allgemeinen Formel I



(I)

in welcher die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben.

EP U 144 894 A2

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

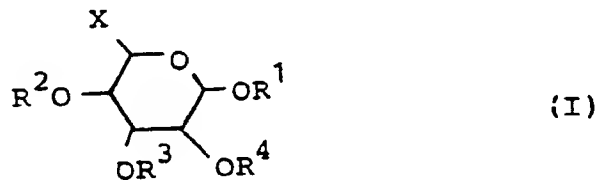
5090 Leverkusen, Bayerwerk

Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

Dn/Hed/c

Pharmazeutische Verwendung von substituierten O-Acyl-
glycosiden

Die Erfindung betrifft die pharmazeutische Verwendung
von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für Wasserstoff oder den Rest CH_2OR^5 steht,

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder den Rest

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Y}-\text{R}^6 \end{array}$ stehen,

Y für Sauerstoff, Schwefel, NH, CH₂ steht,

5 R¹, R⁶ gleich oder verschieden sind und für einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 50 Kohlenstoffatomen steht mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R¹ und/oder R⁶ zwischen 9 und 50 Kohlenstoffatome enthält.

10 Unter Kohlenwasserstoffrest in der Bedeutung der Reste R¹ und R⁶, wird erfindungsgemäß ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, ein geradkettiger oder verzweigter, ein- oder mehrfach ungesättigter Alkenylrest oder ein gesättigter oder ungesättigter alicyclischer Rest verstanden. Diese Bedeutungen können innerhalb desselben Restes R¹ und R⁶ auch gemeinsam auftreten, d.h. beispielsweise als Alkylcycloalkyl, Alkenylcycloalkyl, etc.

15 In den Resten R¹ und R⁶ können auch einzelne, im allgemeinen bis zu 5, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Methylen- oder Methingruppen durch O, S und/oder N ersetzt sein. Bei einer Unterbrechung der Kette durch N trägt dieser Stickstoff entweder H oder einen C₁-C₂₀-Alkylrest oder
20 einen -CO-Alkylrest, wobei diese Alkylgruppe 1 - 20 C-Atome aufweist.

Bevorzugt stehen R¹ und R⁶ wahlweise für Alkyl oder Alkenylreste mit 1 bis 21 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 9 bis 21 C-Atomen.

Beispielhaft für gesättigte Reste seien hier genannt:
Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, n-
Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl,
n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Penta-
decyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nona-
decyl, Docosyl, Eicosyl, Tetracosyl, Triacontyl, Ethyl-
pentyl, Methyldecyl, i-Propyldecyl, Methyltridecosyl,
Pentahexadecyl, 1-Dodecylhexadecyl, 2-Dodecylhexadecyl,
3-Dodecylhexadecyl, 1-Hexadecyloctadecyl, 2-Hexadecyl-
octadecyl, 3-Hexadecyloctadecyl, 4-Hexadecyloctadecyl,
1-Octadecyleicosyl, 2-Octadecyleicosyl.

Ungesättigte Reste sind beispielsweise:

Ethylen, Propenyl-1, Propenyl-2, i-Butenyl, Butenyl-1,
Butenyl-2, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pen-
tenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-
Hexenyl, 1-Decenyl, 5-Decenyl, 9-Decenyl, 8-Heptade-
cenyl, 1,3-Butadienyl, 1,3-Pentadienyl, 1,4-Pentadi-
enyl, 2,4-Pentadienyl, 8,11-Heptadecandienyl, 8,11,14-
Heptadecantrienyl. Im allgemeinen sind die länger-
kettigen ungesättigten Reste bevorzugt, speziell die
ein- oder zweifach ungesättigten Alkenyle mit 9 - 21
C-Atomen. Die ungesättigten Kohlenwasserstoffreste
können dabei als reine cis- oder trans-Isomere oder
auch als Isomerengemische vorliegen.

Beispielhaft für Cycloalkyl seien genannt:
Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclododecyl.

Beispielhaft für Alkyl-Cycloalkylreste seien genannt:
 Methylcyclopentyl, Ethylcyclopentyl, n-Propylcyclopentyl,
 i-Propylcyclopentyl, n-Butylcyclopentyl, Octylcyclopentyl,
 Methylcyclohexyl, Ethylcyclohexyl, Propylcyclohexyl,
 5 Butylcyclohexyl, Hexylcyclohexyl, Decylcyclohexyl, Cy-
 clopentylmethyl, Cyclopentylethyl, Cyclopentylpropyl,
 Cyclopentylbutyl, Cyclopentylpentyl, Cyclopentylhexyl,
 Cyclopentylloctyl, Cyclopentyldecyl, Cyclohexylmethyl,
 Cyclohexylethyl, Cyclohexylpropyl, Cyclohexylbutyl,
 10 Cyclohexylhexyl, Cyclohexyldecyl, Cyclopentylcyclohexyl-
 ethyl, Cyclohexylcyclopentylethyl und Cyclohexylcyclo-
 hexylethyl.

Die Reste R^1 , R^6 können substituiert sein, im all-
 gemeinen 1-5-, vorzugsweise 1-3-fach. Als Substitu-
 15 enten kommen vorzugsweise die folgenden in Betracht:
 Halogen, vorzugsweise F, Cl oder Br, Amino, C_1-C_6 -
 Alkylamino, Di- C_1-C_6 -alkylamino, Oxo, OH, C_1-C_6 -Al-
 koxy, SH, C_1-C_6 -Alkylthio, C_1-C_6 -Alkyl-COO und C_1-C_6 -
 Alkyl-CO-NH.

20 Beispiele für Fälle in denen die Kohlenwasserstoffreste
 R^1 , R^6 in Formel I durch O, S und N bzw. entsprechende
 Atomgruppierungen unterbrochen oder substituiert wer-
 den, sind Methoxyethyl, Ethoxyethyl, n-Propoxyethyl,
 n-Butoxyethyl, i-Propoxyethyl, i-Butoxyethyl, sek.-
 25 Butoxyethyl, Methoxyethoxyethyl, Ethoxyethoxyethyl,
 Propoxyethoxyethyl, i-Propoxyethoxyethyl, n-Butoxy-
 ethoxyethyl, i-Butoxyethoxyethyl, sek.-Butoxyethoxy-
 ethyl, Methoxyethoxyethoxyethyl, Ethoxyethoxyethoxy-

ethoxyethyl, n-Butoxyethoxyethoxyethyl, i-Butoxyethoxyethoxyethyl, sek.-Butoxyethoxyethoxyethyl, wenn Y für Sauerstoff, Schwefel, N-H oder CH₂ steht, Methoxyethoxy, Ethoxyethoxy, n-Propoxyethoxy, i-Propoxyethoxy, n-Butoxyethoxy, i-Butoxyethoxy, sek.-Butoxyethoxy, Methoxyethoxyethoxy, Ethoxyethoxyethoxy, n-Propoxyethoxyethoxy, i-Propoxyethoxyethoxy, n-Butoxyethoxyethoxy, i-Butoxyethoxyethoxy, sek.-Butoxyethoxyethoxy, wenn Y für CH₂ steht, Hydroxyheptadecenyl, Oxobutyl, Amino-decyl-, N-Methyl-aminodecyl-, Fluormethyl-, 8-Hydroxytridecyl- oder Mercaptoethylrest.

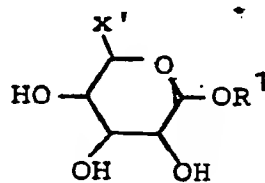
Die Verbindungen der Formel I enthalten mehrere chirale C-Atome und liegen als optische reine Diastereomere oder Diastereomerengemische vor.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen der Formel I sind also O-(Cyclo)Alkylglycoside, die an einer oder mehreren Hydroxygruppen des Saccharidrestes mit einem Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylthiocarbonyl- oder einem Carbamoylrest versehen sind.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen, die an der Hydroxygruppe in Position 6 als Saccharidreste mit einem Acyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkylthiocarbonyl- oder einem Carbamoylrest versehen sind.

Die Verbindungen der Formel (I) sind teilweise bekannt
 (vgl. BE 873 132; US 3 597 417; US 3 628 928; B.Harlinova,
 et. al., Tenside Deterg. 1978, 72; A.T. Tulloch et. al.,
 Canad. J. Chem., 46, 2485 (1968); E. Reinfeld et.al.,
 5 Justus Liebigs Ann. Chem. 747, 39 (1971).

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt wer-
 den indem man an sich bekannte oder nach bekannten Ver-
 fahren herstellbare O-Glycoside der Formel (II) (vgl.
 Methods in Carbohydrate Chemistry Academic Press,
 10 New York and London, 1972)



(II)

- wobei x' für H oder CH_2OH steht und R^1 die obengenann-
 te Bedeutung hat - entweder in freier, d.h. ungeschütz-
 ter Form, oder in Form geschützter, gegebenenfalls akti-
 vierter Derivate mit einem Carbonylderivat der Formel
 15

$$Z-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Y-R^6$$
, wobei R^6 und Y die obengenannte Bedeutung
 haben und Z für Halogen, vorzugsweise Chlor oder eine
 bei Acylierungsreaktionen gebräuchliche Abgangsgruppe,
 vorzugsweise einen aktivierenden Esterrest, oder eine
 20 Gruppe $O-OC-R^6$ steht, bzw. einem Isocyanat der Formel
 R^6-NCO , umgesetzt, wobei man in einem organischen Lösungs-
 mittel bzw. organisch-wässrigen Lösungsmittel bei Tem-

peraturen zwischen -80 und 160°C, vorzugsweise zwischen -20 und 60°C, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, arbeitet und nach beendeter Umsetzung das Reaktionsprodukt, gegebenenfalls nach Abspaltung eventuell vorhandener Schutzgruppen, in üblicher Weise aufarbeitet.

Als an sich bekannte Carbonylderivate $R^6-\overset{\overset{O}{\parallel}}{Y}-C-Z$ sind zu bevorzugen Anhydride, aktivierte Ester und Säurehalogenide, vorzugsweise Chloride.

Diese Verbindungen werden vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels mit den O-Glycosiden umgesetzt, in welchem die Reaktionspartner vollständig oder auch nur teilweise gelöst sind.

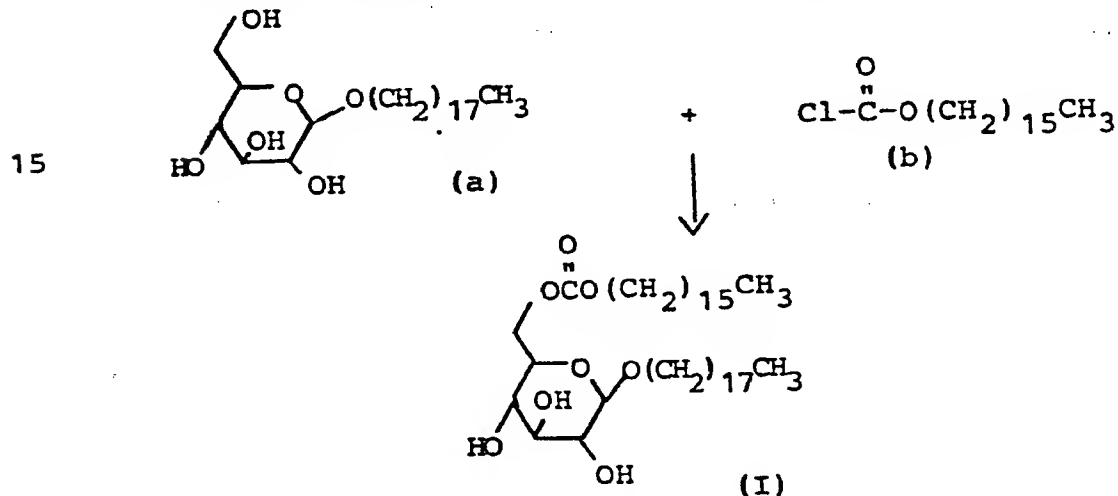
Es kommen organische oder anorganische Solventien in Frage, vorzugsweise solche, die unter den Reaktionsbedingungen Nebenreaktionen möglichst herabsetzen oder verhindern.

Man kann sowohl in organischen Lösungsmitteln wie Ethern, z.B. Tetrahydrofuran und Dioxan oder Alkoholen, z.B. Ethanol und Propanol oder Ketonen, z.B. Aceton oder Methylethylketon, oder in Dimethylformamid, Essigester oder Pyridin als auch in Mischungen dieser Lösungsmittel untereinander und/oder mit Wasser arbeiten. Die Verwendung von wasserfreien Solventien ist im allgemeinen zu bevorzugen.

Die Säurederivate $R^6-Y-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Z$ bzw. Isocyanate R^6-NCO werden in 1-10 Äquivalenten, bezogen auf O-Glycosid, eingesetzt.

Die Reaktionen können, vorzugsweise bei Verwendung von
 5 Säurehalogeniden und -anhydriden in Gegenwart basischer
 Hilfsstoffe durchgeführt werden. Verwendet werden können
 alle in der organischen Synthese üblichen basischen Ver-
 bindungen z.B. tertiäre aliphatische oder auch aroma-
 tische Amine oder aber Alkali- und Erdalkalihydroxide
 10 bzw. -carbonate wie Natronlauge, Natriumcarbonat oder
 Calciumcarbonat.

Das folgende Formelschema soll eine der bevorzugten
 Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Darstellung
 von Verbindungen der Formel I beispielhaft erläutern:



Stearyl-β-D-glucopyranosid (a) wird mit Chlorameisen-
 säure-hexadecyl-ester (b) zu Stearyl-6-O-Hexadecyloxy-
 carbonyl-β-D-glucopyranosid (I) umgesetzt.

Die vorliegende Verbindungsklasse weist eine Abwehrsteigernde Wirkung auf. Es wurde gefunden, daß die Verbindungsklasse die Antikörpersynthese des Immunsystems Antigen-spezifisch steigert und darüber hinaus die unspezifische wirteigene Abwehr verstärkt.
5 Diese Ergebnisse wurden anhand der nachfolgenden Versuchsanordnungen erhalten.

Steigerung der primären humoralen Immunität in vivo gegen das lösliche Antigen Ovalbumin

10 NMRI-Mäuse wurden mit einer suboptimalen Antigendosis (1 µg/Tier, Tag 0) subcutan (s.c.) immunisiert. Bei suboptimaler Antigenstimulation wurde nur eine geringe Zahl von Lymphozyten der Tiere zur Antikörpersynthese angeregt. Die zusätzliche Behandlung der Tiere mit Verbindungen der genannten Beispiele der vorliegenden
15 Erfindung ist in der Lage, bei einer einmaligen Applikation von 10 - 30 mg/kg den Antikörpertiter im Serum der Tiere signifikant zu steigern. Die Antikörpertiterbestimmung erfolgte durch indirekte Hämagglutination
20 am Tag 10. Der Effekt der Behandlung wird durch den geometrischen Mittelwert der \log_2 -Titer ausgedrückt.

Der immunstimulierende Effekt der genannten Verbindungen ist im Gegensatz zu anderen, z.B. bakteriellen Immunstimulantien wie LPS aus Gram-negativen Bakterien Antigenabhängig, d.h. die Substanzen bewirken überraschenderweise nur in Verbindung mit einem antigenen Reiz (hier
25 Ovalbumin oder SE) die Induktion der Antikörpersynthese.

Si haben im Gegensatz zu den erwähnten konventionellen Immunstimulationen keine mitogenen Eigenschaften.

Verträglichkeit und Möglichkeiten der Anwendung

5 Obwohl Verbindungen der beschriebenen Art ihre potenzierende Wirkung an der Maus beispielsweise bereits nach einer Einzeldosis von 10 mg/kg i.p. oder peroral entfalten, werden auch bei Applikation von 100 mg/kg keine toxischen Effekte beobachtet. Die genannten Stoffe verfügen deshalb über eine gute Verträglichkeit.

10 Die erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen haben die Fähigkeit, einerseits bei Mischung mit einem Antigen dessen Immunität zu erhöhen, andererseits bei systemischer Applikation die immunologische Reaktivität des behandelten Organismus zu steigern. Dabei sind die ge-
15 nannten Stoffe in der Lage, die für die Antikörperbildung verantwortlichen Lymphozyten zu aktivieren.

Die Verbindungen der Formel I können somit als Adjuvantien in Mischung mit Impfstoffen dazu benutzt werden, den Impferfolg zu verbessern und den durch Immunität
20 vermittelten Infektionsschutz gegenüber bakteriellen, viralen oder parasitären Erregern zu steigern.

Weiterhin eignen sich die Verbindungen der Formel I in Mischung mit verschiedensten Antigenen als Adjuvantien bei der experimentellen und industriellen Herstellung
25 von Antiseren für Therapie und Diagnostik.

Darüber hinaus können die Verbindungen der Formel I auch ohne gleichzeitige Antigenzufuhr dazu benutzt werden, bereits unterschwellig ablaufende Abwehrreaktionen bei Mensch und Tier zu fördern. Die Verbindungen eignen sich demnach besonders für die Stimulation der körpereigenen Abwehr, z.B. bei chronischen und akuten Infektionen oder bei selektiven (antigenspezifischen) immunologischen Defekten, sowie bei angeborenen, aber auch erworbenen allgemeinen (d.h. nicht antigenspezifischen) immunologischen Defektzuständen, wie sie im Alter, im Verlauf schwerer Primärerkrankungen und vor allem nach Therapie mit ionisierenden Strahlen oder mit immunsuppressiv wirkenden Stoffen auftreten. Die genannten Stoffe können somit vorzugsweise auch in Kombination mit antiinfektösen Antibiotika, Chemotherapeutika oder anderen Heilverfahren verabreicht werden, um immunologischen Schädigungen entgegenzuwirken. Schließlich sind die beschriebenen Stoffe auch zur allgemeinen Prophylaxe von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier geeignet.

Die Verbindungen der Formel I erhöhen die Überlebensrate im Tiermodell der systemischen Mäusescandidose und der akuten bakteriellen Infektion.

Versuchsbeschreibung

Mäuse vom Typ SPF-CFWI wurden intravenös mit $2-6 \times 10^5$ logarithmisch wachsenden Zellen von *Candida albicans*, suspendiert in physiologischer Kochsalzlösung, infiziert.

Beginnend mit dem 3. Tag post infektionem werden bei unbehandelten Kontrolltieren die ersten Krankheitssymptome erkennbar. Bis zum 5. Tag sterben die ersten Tiere an akuten Nierenversagen und bis zum 14. Tag post infectionem sind in der Regel mehr als 80 % der unbehandelten Tiere gestorben. In diesem Test sind die Verbindungen der Formel I krankheitsverzögernd wirksam. Eine signifikante krankheitsverzögernde Wirkung wurde erreicht, wenn die Substanz (Beispiel 1) jeweils 24 Stunden vor der Infektion in Konzentrationen von 1-50 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal (i.p.) verabreicht wurde.

Bei behandelten Tieren wurde eine statistische signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen beobachtet. Etwa 50 % der unbehandelten Tiere überlebten einen Beobachtungszeitraum von 14 Tagen, verglichen mit etwa 20 % unbehandelter Kontrolltiere.

Die Verbindungen der Formel I können allein als Prophylaktikum zur Abwehr bestehender Infektionen oder in Kombination mit einer antibiotischen Therapie zur Steigerung der therapeutischen Wirkung von Antibiotika und Chemotherapeutika (z.B. Penicilline, Cephalosporine, Aminoglykoside etc.) bei infizierten Menschen und Tieren verwendet werden.

Es wurde gefunden, daß Infektionen der Maus mit pathogenen Keimen, die innerhalb von 24-48 Stunden zum Tod

führen, durch eine prophylaktische Behandlung - bevorzugt intraperitoneal - mit 1-80 mg/kg der Verbindungen der Formel I therapiert werden können. Dies trifft für eine ganze Reihe grampositiver (z.B. Staphylokokken) und gramnegativer (z.B. E.coli, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas) Krankheitserreger zu. Diese Aufzählung ist beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. So überleben z.B. Mäuse, die mit dem pathogenen Stamm Klebsiella 63 infiziert worden waren, nach Behandlung (z.B. 18 Stunden vor Infektion) mit 10 - 40 mg/kg der Verbindung (Beispiel 1) zu 40 - 100 % diese Infektion, während von den unbehandelten Kontrolltieren nur 0 - 30 % überlebten.

In einem weiteren Versuchsmodell konnte gezeigt werden, daß die therapeutische Wirksamkeit von Antibiotika durch die Verbindungen der Formel I gesteigert werden kann. So wurden Mäuse mit dem Stamm Pseudomonas W. infiziert. Diese Infektion führte bei den meisten Kontrolltieren innerhalb 24 Stunden zum Tode. Eine weitere Gruppe wurde mit 4 mg/kg Sisomicin 30 Stunden post infektionem behandelt. Es konnte gezeigt werden, daß in der Versuchsgruppe, die mit den Verbindungen der Formel I 18 Stunden vor Infektion behandelt worden waren, die therapeutische Wirksamkeit des Sisomicins entscheidend verbessert werden konnte.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutischen Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I enthalten. Die sind vorzugsweise Tabletten oder Gelatine kapseln, welche die

Wirkstoffe zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Mannit, Sorbit, Cellulose und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, enthalten. Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und wenn erwünscht Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat und/oder Brausemischungen oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel. Injizierbare Präparate sind vorzugsweise isotonische wäßrige Lösungen oder Suspensionen. Suppositorien, Salben oder Cremen sind in erster Linie Fett-emulsionen oder -suspensionen. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier- oder Drückverfahren hergestellt und enthalten von etwa 0,1 % bis etwa 75 % insbesondere von etwa 1 % bis 50 % der genannten Aktivstoffe.

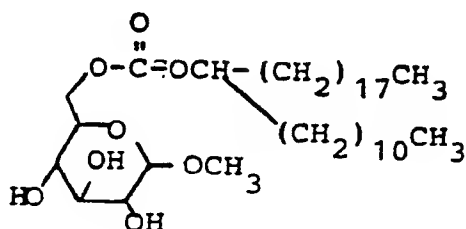
Oral applizierbare Präparate können auch mit einem gegen Magensaft beständigen Überzug versehen werden.

Die Verbindungen der Formel I können als abwehrsteigernde und immunpotenzierende Mittel zur Behandlung von chronischen und akuten Infektionen (z.B. bakterielle, virale und parasitäre) und malignen Tumoren verwendet werden.

- 5 Sie können ebenfalls als Adjuvantien bei der Vakzinierung, bei der Stimulierung von Phagozytose, bei der Dysregulation des Abwehr- und Immunsystem verwendet werden.

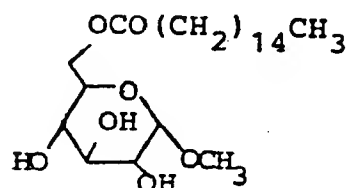
Herstellungsbeispiele

1.) Methyl-6-O-(1-undecyl)-nonadecyloxycarbonyl-D-glucopyranosid



- 5 8,9 g (0,046 Mol) 1-O-Methyl-D-glucopyranosid werden mit
 5,1 g Triethylamin in 150 ml Tetrahydrofuran suspendiert
 und bei 0°C Innentemperatur mit 23,1 g (0,046 Mol) Chlor-
 ameisensäure-(1-undecyl)-nonadecylester versetzt. Man er-
 wärmt 3 d auf 40°C, filtriert den Feststoff ab und destil-
 10 liert das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab. Der
 Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (400 g
 Merck Kieselgel 60; Korngröße 0,040 - 0,063 mm; Lauf-
 mittel: Toluol: Isopropanol = 10 : 1) und man erhält
 1,2 g Methyl-6-O-(1-undecyl)-nonadecyloxycarbonyl-D-
 15 glucopyranosid mit einem R.f. Wert von 0,44 (Toluol:
 Isopropanol = 6 : 1; Merck-DC-Alufolien; Kieselgel
 60 F₂₅₄; Schichtdicke 0,2 mm).

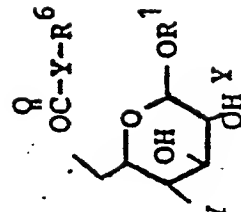
- 17 -

2.) Methyl-6-O-palmitoyl- α -D-glucopyranosid

411 mg (1mmol) Methyl-2,3,4-O-tris-trimethylsilyl- α -D-glucopyranosid, 256 mg (1mmol) Palmitinsäure und 206 mg (1mmol) Dicyclohexylcarbodiimid werden in 10 ml Methylenchlorid 4 Stunden bei 20°C gerührt. Nach Abfiltrieren des Harnstoffs wird gut mit Methylenchlorid nachgewaschen und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man erhält in quantitativer Ausbeute Methyl-2,3,4-O-tris-trimethylsilyl-6-O-palmitoyl- α -D-glucopyranosid mit einem Rf.-Wert von 0,45 (Ether : Petrolether = 1:1, Merck-Platten Art. Nr. 5719).

700 mg (1,08 mmol) dieses Produktes werden in 10 ml CH₃OH heiß gelöst und mit Wasser versetzt (10 ml). Man erhitzt 4 h unter Rückfluß und entfernt dann flüchtige Produkte im Hochvakuum. Man erhält in quantitativer Ausbeute Methyl-6-O-palmitoyl- α -D-glucopyranosid mit einem Rf.-Wert von 0,19, (CH₃OH:H₂O = 15 : 1)

Analog erhält man:

		R^1	R^6	Rf.-Wert*
3.)	CH ₃	O	-CH-(CH ₂) ₈ CH ₃	0,26
4.)	CH ₃	O	-CH-(CH ₂) ₈ CH ₃	
5.)	CH ₃	O	-CH-(CH ₂) ₁₆ CH ₃	
			-CH-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	
			-CH-(CH ₂) ₁₄ CH ₃	
			-CH-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	
6.)	CH ₃	O	-CH-(CH ₂) ₁₁	0,37
7.)	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	O	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	
8.)	CH ₃ (CH ₂) ₁₁	CH ₂	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	
9.)	CH ₃ (CH ₂) ₁₇	CH ₂	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	
10.)	"	CH ₂	-(CH ₂) ₁₆ CH ₃	
11.)	"	NH	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	
12.)	"	S	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	

Le A 22 669

*) (Toluol: i-PrOH = 6:1) Merck DC-Platten Art.Nr. 5714

Patentansprüche

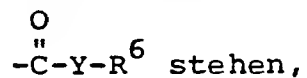
1. Verbindungen der Formel I



in welcher

5 X für Wasserstoff oder den Rest CH_2OR^5 steht,

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder den Rest



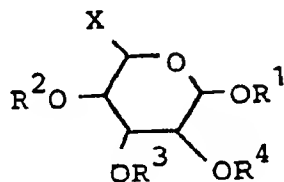
Y für Sauerstoff, Schwefel, NH, CH_2 steht,

10 R^1 , R^6 gleich oder verschieden sind und für einen
gegebenenfalls substituierten Kohlenwasser-
stoffrest mit bis zu 50 Kohlenstoffatomen steht
mit der Maßgabe, daß mindestens einer der
15 Reste R^1 und R^6 zwischen 9 und 50 Kohlenstoff-
atome enthält,

zur Bekämpfung von Krankheiten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^6 unabhängig voneinander für einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder Alkenylrest mit 1 - 21 C-Atomen stehen, zur Bekämpfung von Krankheiten.
3. Verbindungen nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß X für CH_2OR^5 steht und R^5 die in Anspruch 1 angegebene, von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat, zur Bekämpfung von Krankheiten.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 und R^6 unabhängig voneinander für einen gegebenenfalls substituierten Alkyl- oder Alkenylrest mit 9 - 21 C-Atomen steht, zur Bekämpfung von Krankheiten.
5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 für CH_3 , $CH_3(CH_2)_{11}$ oder $CH_3(CH_2)_{17}$ steht, Y O, CH_2 , NH oder S bedeutet und R^6 für
- $$-CH \begin{cases} (CH_2)_8CH_3 \\ (CH_2)_8CH_3 \end{cases}, \quad -CH \begin{cases} (CH_2)_{16}CH_3 \\ (CH_2)_{17}CH_3 \end{cases}, \quad -CH \begin{cases} (CH_2)_{14}CH_3 \\ (CH_2)_{17}CH_3 \end{cases},$$
- $$-CH \boxed{(CH_2)_2}_{11}, \quad -(CH_2)_{11}CH_3, \quad -(CH_2)_{10}CH_3, \quad -(CH_2)_{16}CH_3, \\ -(CH_2)_{17}CH_3$$
- steht.
6. Methyl-6-O-(1-undecyl)-nonadecyloxycarbonyl-D-glucopyranosid zur Bekämpfung von Krankheiten.
7. Methyl-6-O-palmitoyl- α -D-glucopyranosid zur Bekämpfung von Krankheiten.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I

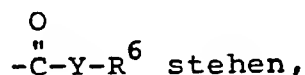


(I)

in welcher

- 5 X für Wasserstoff oder den Rest CH_2OR^5 steht,

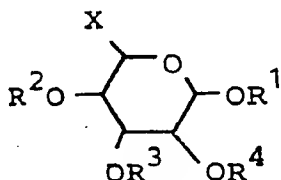
$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder den Rest



- Y für Sauerstoff, Schwefel, NH, CH_2 steht,

- 10 R^1, R^6 gleich oder verschieden sind und für einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 50 Kohlenstoffatomen steht mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^1 und R^6 zwischen 9 und 50 Kohlenstoffatome enthält.
- 15

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I



(I)

in welcher

X für Wasserstoff oder den Rest CH_2OR^5 steht,

$\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder den Rest

5 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{Y}-\text{R}^6 \end{array}$ stehen,

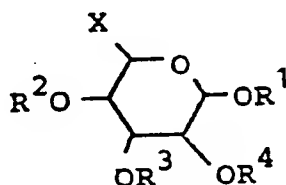
Y für Sauerstoff, Schwefel, NH , CH_2 steht,

R^1, R^6 gleich oder verschieden sind und für einen
gegebenenfalls substituierten Kohlenwasser-
stoffrest mit bis zu 50 Kohlenstoffatomen
10 steht mit der Maßgabe, daß mindestens einer
der Reste R^1 und R^6 zwischen 9 und 50
Kohlenstoffatome enthält,

bei der Bekämpfung von Krankheiten.

10. Verwendung von Verbindungen der Formel I

15

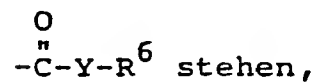


(I)

in welcher

X für Wasserstoff oder den Rest CH_2OR^5 steht,

R^2, R^3, R^4, R^5 gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff oder den Rest



Y für Sauerstoff, Schwefel, NH, CH₂ steht,

5 zur Herstellung von Arzneimitteln.

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 84114304.3

22 Anmeldetag: 27.11.84

51 Int. Cl.³: **C 07 H 15/04**
C 07 H 13/12, C 07 H 13/06
A 61 K 31/70

30 Priorität: 07.12.83 DE 3344256

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 19.06.85 Patentblatt 85/25

88 Veröffentlichungstag des später
 veröffentlichten Recherchenberichts: 23.08.89

84 Benannte Vertragsstaaten:
 BE CH DE FR GB IT LI

71 Anmelder: BAYER AG

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

72 Erfinder: Krüger, Bernd-Wieland, Dr.
 Sillerstrasse 49
 D-5600 Wuppertal 11(DE)

72 Erfinder: Lockhoff, Oswald, Dr.
 Morgengraben 14
 D-5000 Koeln 80(DE)

72 Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr.
 Pahlkestrasse 75
 D-5600 Wuppertal 1(DE)

72 Erfinder: Opitz, Hans-Georg, Dr. c/o Miles Lab. Inc.
 2200 Powell Street P.O. Box 8817
 Emeryville California 94662(US)

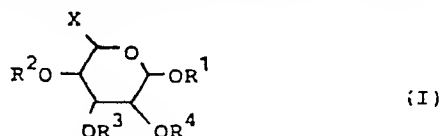
72 Erfinder: Schaller, Klaus, Dr.
 Am Sonnenschein 38
 D-5600 Wuppertal 1(DE)

72 Erfinder: Stünkel, Klaus Georg, Dr.
 Am Eckbusch 55
 D-5600 Wuppertal 1(DE)

72 Erfinder: Zeiler, Hans-Joachim, Dr.
 Elsbecker Strasse 46
 D-5620 Velbert 15(DE)

54 Pharmazeutische Verwendung von substituierten O-Acyl-glycosiden.

57 Die Erfindung betrifft die pharmazeutische Verwendung
 von O-Acylglykosiden der allgemeinen Formel I



in welcher die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0144894

Nummer der Anmeldung

EP 84 11 4304

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Y	FR-A-2 399 845 (AZUMA et al.) * Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 2; Seite 3, Zeile 25 - Seite 5, Zeile 19 *	1-8, 10	C 07 H 15/04 C 07 H 13/12 C 07 H 13/06 A 61 K 31/70
Y	INFECTION AND IMMUNITY, Band 20, Nr. 1, April 1978, Seiten 12-19 Am. Soc. Microbiol., US M. PARANT et al.: "Nonspecific immunostimulant activities of synthetic trehalose-6,6'-diesters (lower homologs of cord factor)" * Seite 12; Zusammenfassung *	1-8, 10	
Y	EUR. J. BIOCHEM, Band 22, 1971, Seiten 364-370; Koto, JP M. KATO: "Chemical structure and biochemical activity of cord factor analogs" * Seite 364, Zeile 1 - Seite 365, linke Spalte, Zeile 15; Formel 2; Tabellen 2,3; Seite 367; ./. .	1-8,10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			C 07 H A 61 K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-8,10 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 9 Nicht recherchierte Patentansprüche: 9 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens)</p>			
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 19-05-1989	Prüfer GOETZ
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument 8 : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument</p>			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 84 11 4304

-2-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	Seiten 369-370, Absatz "Discussion" *		
	--		
Y	BIOCHEMIE; Band 55, 1973, Seiten 559-568 J. ASSELINEAU et al.: "Chemical structure and biochemical activity of cord factor analogs. II. Relationships between activity and stereochemistry of the sugar moiety"		
	* Zusammenfassung; Seiten 565-568, Absatz "Discussion"; Seite 559, linke Spalte, 1. Absatz "	1-8, 10	
	--		
Y	EUR. J. BIOCHEM., Band 87, 1978, Seiten 497-504. M. KATO et al.: "Chemical structure and biochemical activity of cord factor analogs. A comparative study of esters of methyl glucoside and non-hydroxylated fatty acids"		
	* Zusammenfassung; Seite 498, Abbildung 1; Seiten 503-504; Absatz "Discussion" *	1-8, 10	
	--		
Y	SCIENCE, Band 174, 17. Dezember 1971, Seiten 1240-1242, A. BEKIERKUNST et al.: "Suppression of urethan-induced lung adenomas in mice treated with trehalose-6,6-dimycolate (cord factor) and living bacillus calmette guerin"		
	* Seite 1240, Zeile 1 - Seite 1241, linke Spalte, Zeile 23 *	1-8, 10	
	--		
Y	CANCER IMMUNOL. IMMUNOTHER, Band 1, 1976, Seiten 227-232 C. LECLERC et al.: "Nonspecific immunoprevention of L1210 leukemia by cord factor (6,6'-dimycolate of trehalose) administered in a metabolizable oil"		
	* Zusammenfassung; Seite 229,	./.	



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 84 11 4304

-3-

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	linke Spalte, Zeilen 1-23; Seite 231, Absatz "Discussion" *	1-8, 10	
	--		
Y	ARCH. OF BIOCHEMISTRY AND BIO- PHYSICS; Band 140, 1970, Seiten 379-390 M. KATO: "Site II- Specific inhibition of mitochondrial oxi- dative phosphorylation by treha- lose-6,6'-dimycolate (cord factor) of mycobacterium tuberculosis"		
	* Zusammenfassung; Seite 379; Seite 389, linke Spalte, Zeile 21 - rechte Spalte, Zeile 11 *	1-8, 10	
	--		
P, A	EP-A-0 096 292 (BEHRINGWERKE)		
	* Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 20; Ansprüche *	1-8, 10	
	--		
A	EP-A-0 060 999 (BEHRINGWERKE)		
	* Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 31; Ansprüche *	1-8, 10	
	--		
A	EP-A-0 052 340 (SEIKAGAKU KOGYO CO.)		
	* Seite 1, Zeile 1 - Seite 3, Zeile 4; Ansprüche *	1-8, 10	
